

2.6. Vacuna de hepatitis B

INTRODUCCIÓN

La **hepatitis B** (VHB), es una infección cuyo curso clínico es similar al que presentan otros tipos de hepatitis vírica aguda. Sólo en una pequeña proporción de los casos presenta clínica manifiesta. La infección inicial por el virus de la hepatitis B puede ser asintomática en un alto porcentaje de casos; menos de un 10% de los niños y entre un 30-50% de los adultos con este tipo de hepatitis presentan un cuadro icterico. Cuando la enfermedad se manifiesta clínicamente, se caracteriza por un comienzo insidioso de los síntomas (fiebre, malestar general, anorexia, náuseas, molestias abdominales, coluria e ictericia), a veces artralgias y erupciones y elevación en el suero de las transaminasas (GOT, GPT). Al igual que en la hepatitis tipo A, la enfermedad puede ser desde leve o asintomática, hasta casos fulminantes y mortales. Un individuo con infección aguda sintomática o asintomática de VHB puede convertirse en portador crónico; el riesgo varía inversamente con la edad en que ocurre la infección; el riesgo es también mayor en personas inmunocomprometidas. Los portadores crónicos, con el tiempo, tienen un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular. Un portador crónico es una importante fuente de infección (1).

Agente infeccioso: La hepatitis B es una enfermedad producida por un virus de la familia de los *hepadnaviridae* de ADN de doble cordón (parcialmente), de 42 nm, compuesto de una nucleocápside central de 27 nm (AgHBc) rodeada por una cubierta de lipoproteínas externas que contiene el antígeno superficial (AgHBs).

Reservorio y transmisión: El hombre constituye el único reservorio del virus de la Hepatitis B. Aunque el AgHBs puede encontrarse en prácticamente todos los líquidos corporales, solo se ha demostrado que la sangre y sus productos, la saliva y el semen contienen virus infecciosos. Todas las personas con positividad al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B son potencialmente infectantes.

Tiene predilección por los hepatocitos dando lugar a un cuadro agudo o a una infección persistente (portador crónico) que en ocasiones evoluciona a hepatitis crónica, cirrosis o carcinoma hepatocelular. La infección aguda puede cursar clínicamente como hepatitis aguda o bien de modo inaparente. Después de una infección aguda por VHB, el riesgo de que surja una infección crónica es inversamente proporcional a la edad en que se infecta. La infección crónica por VHB afecta aproximadamente a 90% de lactantes infectados al nacer; de 25 a 50 % de los niños infectados entre las edades de 1 a 5 años y de 1 a 10 % de las personas que se infectaron a mayor edad.

La transmisión puede realizarse por cuatro mecanismos principalmente:

- Transmisión vertical: de madre a hijo en el momento del nacimiento.
- Transmisión horizontal: de persona a persona.
- Transmisión por vía sexual.
- Transmisión a través de la exposición parenteral a sangre, hemoderivados y otros fluidos orgánicos u órganos infectados.

Todas las personas infectadas por el VHB tienen en su suero anti-HBc, que es un marcador de infección que persiste indefinidamente pero no indica protección; el AgHBc nunca aparece en suero. La IgM anti-HBc es un marcador de infección reciente de VHB. La presencia en suero de AgHBs es el marcador más útil de infección activa por VHB. En la mayoría de los casos aparece anti-HBs después que la infección se ha resuelto y confiere inmunidad a largo plazo, aunque en una pequeña proporción que varía inversamente con la edad, la infección persiste y este anticuerpo protector no aparece. La presencia en suero de AgHBe se asocia con replicación vírica e indica alta infectividad. La presencia de anti-Hbe en suero indica menor infectividad (1).

Epidemiología: En España, la información de incidencia de la hepatitis B se obtiene a partir de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. El decreto de 1995 por el que se crea dicha red, modifica la notificación de las hepatitis diferenciando la hepatitis A, hepatitis B y otras hepatitis víricas de

la rúbrica hepatitis víricas y estableciendo la declaración individualizada de la hepatitis B. La incidencia en el año 1997 fue de 2,9 por 100.000 habitantes (1.163 casos) y en el año 2003 de 1,9 por 100.000 habitantes (738 casos).

Seroprevalencia de anticuerpos: En la Encuesta Nacional de Seroprevalencia realizada en 1996 las prevalencias de anticuerpos frente al antígeno core (anti-HBc) aumentan en función de la edad, siendo nulas en las cohortes nacidas con posterioridad a 1990:

Cohortes de población	Seroprevalencia %
1994-1991	0,0
1990-1987	0,8
1986-1982	0,6
1981-1977	1,8
1976-1972	3,9
1971-1967	7,4
1966-1957	9,8

En dicha encuesta se observa que la mayoría de las personas que se infectaron en algún momento de su vida eran inmunes en el momento de la realización de la encuesta; el porcentaje de infectados inmunes también aumenta con la edad. El porcentaje de portadores de AgHBs aumenta con la edad, encontrando el porcentaje máximo, 1,9% en los nacidos entre 1966-57 (2).

Programa de vacunación: España, al igual que otros países, optó en 1982 por una vacunación frente a la hepatitis B selectiva a grupos de riesgo. En 1992, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomendó a las Comunidades Autónomas que, en la medida de sus posibilidades, se fuera implantando el programa de vacunación antihepatitis B en adolescentes, en un plazo razonable de

tiempo, con una pauta de tres dosis (0,1,6). En el año 1991 Cataluña había iniciado ya dicho programa y progresivamente lo fueron incorporando el resto de las comunidades, de tal forma que en 1996 todas ellas lo tenían implantado. En ese mismo Consejo se aprobó que cada Comunidad Autónoma, en la medida que fuera posible, incluyera dicha vacunación en el recién nacido, estrategia que no se ha llegado a completar en la todas las Comunidades hasta el año 2002.

En la actualidad la vacunación frente a hepatitis B en el programa de inmunización infantil se aplica en todas las Comunidades Autónomas en el recién nacido, con pauta 0,1-2 y 6 meses de edad ó 2,4 y 6 meses de edad, y en adolescentes con pauta 0,1 y 6 meses; al mismo tiempo se mantiene la estrategia en grupos de riesgo.

En el año 2002 la cobertura de vacunación alcanzada en adolescentes a nivel nacional fue de un 80%.

VACUNAS AUTORIZADAS, COMPOSICIÓN Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN

Las vacunas frente a la Hepatitis B son altamente eficaces y seguras. La concentración de AgHBs difiere entre las dos vacunas comercializadas, si bien se adquieren iguales niveles de seroconversión con ambas vacunas cuando se administran a personas sanas a las dosis recomendadas de acuerdo con la edad y otros factores individuales. Las vacunas de hepatitis B inducen la producción de anti-HBs que es indicativo de inmunidad.

Tabla 9: Vacunas autorizadas de Hepatitis B:

	HBVAXPRO 10 µg/10 ml AVENTIS PASTEUR MSD		HBVAXPRO 40 µg/1 ml AVENTIS PASTEUR MSD		ENGERIX-B 20µg/1.0 ml GSK	
Volumen y edad de administración	1ml.	≥16 años	1ml.	Pacientes adultos en prediálisis y diálisis	1 ml.	≥15 años
Vacunación Primaria	0, 1, 6 meses	No refuerzo en personas inmuno-competentes	0, 1, 6 meses	No refuerzo en personas inmunocompetentes	0, 1, 6 meses	No refuerzo en personas inmuno-competentes
Composición y Producción	10 µg de AgHBs	10 µg de AgHBs	40 µg de AgHBs	40 µg de AgHBs	20 µg de AgHBs	20 µg de AgHBs
	Producida por una cepa recombinante de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>		Producida por una cepa recombinante de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>		Producida por una cepa recombinante de <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	
Excipientes y Trazas	<ul style="list-style-type: none"> • Cloruro sódico • Borato sódico • Aluminio 6.50 mg/ml. • Trazas de formaldehído y tiocianato potásico 		<ul style="list-style-type: none"> • Cloruro sódico • Borato sódico • Aluminio 6.50 mg/ml. • Trazas de formaldehído y tiocianato potásico 		<ul style="list-style-type: none"> • Hidróxido de Aluminio • Polisorbato 20 • ClNa.Fosfato sódico dihidratado. • Fosfato sódico dibá-sico • Trazas de tiomersal 	

La pauta básica de vacunación es de tres dosis administradas según el esquema 0-1-6 o cualquier otro que respete el intervalo mínimo de un mes entre la primera y la segunda dosis de vacuna y un mínimo de 2 meses entre la segunda y la tercera dosis.

En determinadas situaciones en las que sea necesario una inmunización rápida, como hemodializados, situaciones de post-exposición, viajeros internacionales, se puede emplear la pauta rápida 0-1-2. Dado que en esta pauta los títulos finales pueden ser más bajos, se recomienda una cuarta dosis a los 6-12 meses de la primera.

Cuando se ha interrumpido la vacunación motivando un intervalo más largo del recomendado, sea cual sea el intervalo máximo, no es necesario volver a comenzar la serie de vacunación ni realizar examen serológico postvacunal (3).

Así mismo, en personas en situación de prediálisis y diálisis, se necesitan dosis más altas de HBsAg, para inducir un nivel protector de anticuerpos. Se pueden utilizar 2

dosis de Engerix B de 20µg, o 1 dosis de HBVaxPro de 40µg, pero se recomienda esta última presentación ya que se administra un menor contenido de Aluminio (las personas en esta situación tienen un deficiente aclaramiento renal).

No se ha demostrado interferencia con otras vacunas por lo que se puede administrar conjuntamente con otras vacunas recomendadas. La respuesta inmune obtenida tras la administración de 1 o 2 dosis de un laboratorio y las siguientes de otro laboratorio ha mostrado resultados comparables con los obtenidos después de la administración de las 3 dosis de 1 solo laboratorio, por lo que se pueden intercambiar cuando se administran a las dosis recomendadas por el fabricante.

EFICACIA E INMUNOGENICIDAD

La inmunogenicidad de las vacunas empleadas es muy elevada. Tres dosis de vacuna, administradas con las pautas recomendadas, inducen una respuesta de

anticuerpos protectores en más del 90 % de los adultos sanos. Se considera respuesta inmune protectora a una serie de vacunación si los vacunados alcanzan **títulos iguales o superiores a 10 mUI/ml de anti-HBs** (según método ELISA) un mes después de finalizar la serie (3,4). La mayoría de los Grupos de Expertos, incluida la Organización Mundial de la Salud, consideran que el desarrollo de 10 mUI/ml de anti-HBs indica una suficiente respuesta a la vacunación (5).

Los anticuerpos inducidos por la vacunación declinan gradualmente con el tiempo y hasta el 60 % de las personas que inicialmente respondieron a la vacunación podrían perder anticuerpos detectables a los 12 años (4). Sin embargo, la inmunidad a la infección no se pierde aunque los anticuerpos bajen o desaparezcan, dada la persistencia de la memoria inmunológica. Esta memoria inmunológica reside en la memoria de los linfocitos B sensibilizados a través de una exposición inicial al antígeno, que permanece con la capacidad de una rápida proliferación, diferenciación y producción de anticuerpos específicos frente a sucesivos encuentros del mismo antígeno (6).

La memoria inmunológica se ha demostrado por el rápido aumento en el título de Anti-HBs después de dosis adicionales de vacuna. Así mismo, estudios a largo plazo en adultos y niños han demostrado que la memoria inmunológica permanece intacta por lo menos durante 14 años o más y protege contra la enfermedad clínica y contra la infección crónica aunque los niveles de anticuerpos sean bajos o indetectables. Se ha detectado infección asintomática por VHB en personas vacunadas mediante la realización de prueba serológica del anticuerpo contra el antígeno core (anti-HBc). Sin embargo estas infecciones también han probado la duración de la inmunidad y no se han asociado con infección crónica del VHB (4-7).

Por este motivo no están recomendadas dosis de recuerdo en personas inmunocompetentes.

En función a la respuesta inmunológica que tiene una persona tras la administración de la vacuna de hepatitis, se habla de respondedor o no respondedor:

➤ **Respondedor:** Se considera que una persona es respondedora cuando tras la administración de una o dos series completas de vacuna de hepatitis B ha desarrollado una seroconversión post vacunal, con **título de anti-HBs igual o superior a 10 mUI/ml** (según método ELISA).

Los marcadores deben realizarse de 1 a 2 meses tras finalizar la vacunación, ya que es bien conocido que los niveles decrecen con el tiempo, pero la memoria inmunológica asegura una inmunidad efectiva aunque el nivel anticuerpos disminuya o incluso sea indetectable.

Si un sujeto, tras una serie completa de vacunación, no desarrolla una titulación igual o superior a 10 mUI/ml, se le administrará otra serie completa de vacuna. Entre 1 y 2 meses, tras la última dosis, se pedirá anti HBs (4).

➤ **No respondedor:** Se define no respondedor a aquel individuo que tras dos series completas de vacunación frente a la Hepatitis B no desarrolla anti-HBs o la titulación de los mismos es inferior a 10 mUI/ml. y será evaluado para determinar si es Ag HBs positivo. Si es Ag HBs negativo y no respondedor primario, tiene que ser considerado susceptible a la infección de hepatitis B y debe ser aconsejado de extremar las precauciones para prevenir la infección, e informado de la necesidad de administrarse IgHB, de forma profiláctica, ante cada exposición a fuente Ag HBs positivo (4). No se consideran necesarias dosis de recuerdo de vacuna. En algunos estudios preliminares se están utilizando vacunas recombinantes que contienen proteína pre-S que induce la producción de anticuerpos anti-HBs en personas no respondedoras (8).

NO está recomendada, de forma sistemática, la determinación serológica de anti-HBs después de la vacunación.

RECOMENDACIONES

La vacunación universal de todos los recién nacidos y adolescentes es la medida más eficaz para luchar contra la infección por el VHB.

La vacunación selectiva, en adultos, está indicada en los siguientes grupos de riesgo (3,4,9-11).

- Personas que por su ocupación están expuestas frecuentemente a sangre o productos sanguíneos o fluidos corporales que pueden contener virus (ver apartado 3.4, específico de vacunas en el medio laboral).
- Población de Instituciones Penitenciarias y personal que trabaja en contacto con ella.
- Personas deficientes mentales que están acogidas en instituciones y personal que trabaja en contacto con ellas.
- Convivientes y contactos sexuales de personas con infección aguda o crónica de virus de la Hepatitis B.
- Hemofílicos y otros receptores habituales de transfusiones de sangre u otros hemoderivados.
- Pacientes sometidos a prediálisis y hemodiálisis.
- Pacientes en programas de trasplantes.
- Personas infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, VIH.
- Personas con hepatopatías crónicas.
- Personas que practican punciones cutáneas frecuentes, no controladas (usuarios de drogas por vía parenteral, etc).
- Población que cambia frecuentemente de pareja (homosexuales y heterosexuales).
- Viajeros desde zonas de baja incidencia a regiones hiperendémicas y para quienes tienen un alto riesgo (ver apartado 5.1, específico de vacunas en viajeros internacionales).

PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Se debe considerar la profilaxis postexposición ante cualquier exposición percutánea, ocular o membrano-mucosa a sangre u otros líquidos biológicos. En personas vacunadas completamente no está indicada la profilaxis postexposición si se sabe que respondieron correctamente a la vacunación. La actuación a seguir viene determinada por el estado de Ag HBs de la fuente y por el estado vacunal y la respuesta vacunal del expuesto. Se realizará con la vacuna más la inmunoglobulina (IgHB Inmunoglobulina antihepatitis B: dosis de 0,06 ml/Kg intramuscular (3 o 5 ml). Debe aplicarse lo antes posible, preferiblemente durante las primeras 24 horas y hasta los 7 días posteriores. Se desconoce la efectividad de la IgHB cuando se administra des-

pues de 7 días, en determinadas circunstancias (3,4,9).

- Inmediatamente después del accidente se realizarán las siguientes acciones:

- Exposición percutánea: En caso de heridas hechas con equipamientos contaminados por sangre, o contacto de heridas abiertas en la piel con sangre u otros fluidos corporales, se debe dejar que la herida sangre libremente; lavar la herida y la piel de alrededor inmediatamente con agua y jabón y secar. Desinfectar la herida y la piel de alrededor con un desinfectante adecuado como: povidona yodada al 2,5% durante 5 minutos o alcohol al 70% durante 3 minutos.
- Exposición de los ojos o membranas mucosas: Enjuagar el área expuesta inmediatamente con una solución salina isotónica durante 10 minutos. Si no se dispone de salino ni desinfectante, usar agua limpia.

- La profilaxis postexposición está detallada en el apartado específico de vacunas en el medio laboral. Hay que tener en cuenta que en el caso de población general las pautas de actuación se referirán a los no vacunados o a los vacunados con respuesta desconocida ya que al no recomendarse la realización rutinaria de marcadores postvacunales, en las personas vacunadas se desconocerá si son o no respondedoras (4,9).

MARCADORES PREVACUNALES

La determinación de marcadores prevacunales específicos al VHB no está indicada de forma rutinaria en niños y adolescentes. Esta determinación puede considerarse en el caso de adultos que pertenezcan a determinados grupos de riesgo con alta tasa de infección por VHB como adictos a drogas parenterales, personas con contactos sexuales frecuentes, riesgo ocupacional y contactos familiares de personas Ag HBs positivos (3,4). La interpretación de los marcadores se presenta en la tabla 10 (12,13).

Tabla 10: Interpretación de los marcadores serológicos frente a VHB:

Marcador de infección	Resultado	Interpretación
anti-HBc	Negativo	Susceptible
Ag HBs	Negativo	
anti-HBs	Negativo	
anti-HBc	negativo ¹	Inmune ²
Ag HBs	negativo o positivo	
anti-HBs	Positivo	
anti-HBc	Positivo	Infección aguda
Ag HBs	Positivo	
IgM anti-HBc	Positivo	
anti-HBs	Negativo	
anti-HBc	Positivo	Infección crónica
Ag HBs	Positivo	
IgM anti-HBc	Negativo	
Anti-HBs	Negativo	
Anti-HBc	Positivo	4 Interpretaciones posibles ³
Ag HBs	Negativo	
Anti-HBs	Negativo	
Anti-HBc	Positivo	2 Interpretaciones posibles ⁴
Ag HBs	Positivo	
Anti-HBs	Positivo	
Anti-HBc	Positivo	2 Interpretaciones posibles ⁵
Ag HBs	Negativo	

¹ Se puede observar una antigenemia transitoria postvacunación de ≤ 21 días.

² En anti-HBc positivo implica inmunidad postpadeamiento o infección subclínica postvacunación. Si es negativo es postvacunal.

³ -recuperación de infección aguda, ó
-susceptible con falso positivo anti-HBc, ó
-infección pasada no resuelta con niveles indetectables de AgHBs o en vías de curación con positivización lenta de anti-HBs ó
-infección pasada resuelta con niveles indetectables de anti-HBs (test poco sensible).

⁴ -inicio de respuesta a infección crónica con positivización lenta de anti-HBs.
-infección resuelta y una segunda infección crónica por mutante de VHB.

⁵ -más frecuente: reacción inespecífica. Precisa de pruebas de confirmación mediante neutralización con anticuerpos monoclonales específicos.
-menos frecuente: primoinfección aguda en fase muy precoz o inmunotolerancia extrema a infección crónica. Precisa de pruebas de confirmación y estudios de seguimiento.

MARCADORES POSTVACUNALES

La determinación rutinaria de marcadores postvacunales **no esta recomendada**. Los marcadores deben realizarse 1 ó 2 meses después de la tercera dosis de vacuna en los siguientes casos (3,9):

- Pacientes en hemodiálisis.
- Personas infectadas con VIH.
- Personas con riesgo ocupacional (contacto con sangre).
- Pacientes inmunocomprometidos con riesgo de exposición al VHB.
- Contactos sexuales habituales o contactos familiares con personas Ag HBs positivo.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA VACUNA

Solo la alergia conocida a cualquier componente de las vacunas o quienes hayan presentado reacciones alérgicas graves a dosis previas de vacuna, y la presencia de una infección con fiebre elevada contraindican su administración.

No esta contraindicada en mujeres embarazadas con alto riesgo de contraer la infección (14).

REACCIONES ADVERSAS

Son vacunas muy bien toleradas, cuyas reacciones adversas más comunes son locales, leves y transitorias como dolor en el lugar de la inyección (3% a 29%), enrojecimiento e induración. Raramente se han observado reacciones generales como fatiga, fiebre (1% a 6%) o malestar general. Con muy poca frecuencia se han notificado cuadros de hipotensión, anafilaxia o broncoespasmo (3,9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chin, J. *Control of Communicable Diseases*. American Public Health Association. J.Chin, editor. 17th Edition. 2000. (Publicación Científica y Técnica No.581).
2. Amela C, Pachón I y col. *Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España*. Instituto de Salud Carlos III, editor. Madrid. 2000.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Hepatitis B. Epidemiology & Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. 8th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2004.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis*. MMWR. 2001, 50 (RR-11).
5. Viral Hepatitis Prevention Board. *Viral hepatitis*. 1998; 7(1).
6. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine*. 1996; 14 (11): 1019-27.
7. Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, et. al. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002;325:569:573.
8. Tolosa N, Tenías JM, *Factores asociados a una respuesta inadecuada a la vacunación contra la hepatitis B en personal sanitario*. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72 (6): 511-515.
9. Mahoney FJ and Kane M. *Hepatitis B vaccine*. En; Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 3^a ed. 1999. 158-182.
10. Guido F, Hallauer J, Van Damme P. *Hepatitis B vaccination: how to reach risk group*. Meeting report. *Vaccine* 21, 2002, 1-4.
11. Conferencia de consenso de sociedades científicas españolas. *Recomendaciones sobre estrategias de inmunización para la prevención de la hepatitis B*. *Med Clin (Barc)* 1994. 103: 426-435.
12. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and Control of Infections with Hepatitis Viruses in Correctional Settings*. MMWR 2003;52 (RR-1)
13. Echevarria JM, Leon P, Pozo F *Hepatitis B virus surface antigen reactivity in the absence of antibodies to core antigen: an atypical serological pattern having diverse significance*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(1):6-12.
14. Centers for Disease Control and Prevention. *General Recommendations on Immunization*. MMWR. 2002; 51(RR-2):1-36.